Medical Library

Experimentelle Beiträge zur Frage der Eisenresorption und -Assimilation mit besonderer Berücksichtigung der Stahlquellen.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT BERLIN

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

vorgelegt von

Justus Leidner

aus Windischleuba S.-A.

Tag der Promotion: 4. März 1916.

Berlin 1916.
Buchdruckerei Arthur Scholem, Berlin SW 19,
Beuthstraße 6.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Heffter.**

Referenten: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Heffter**

Prof. Dr. **Bickel.**

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Kgl. Pathologischen Instituts der Universität Berlin).

Die Verwendung des Eisens zu Heilzwecken in der Medizin ist uralt. Die Griechen und Römer ließen in Wein gelösten Eisenrost trinken und gebrauchten es als Kräftigungsmittel bei Schwächezuständen. Wie Plinius uns berichtet, wurde das Eisen wegen seiner alterierenden Eigenschaften auch bei Entzündungen der Augenlider und als Hämostaticum bei Uterinleiden angewandt. Sydenham (1624—89) war der Erste, der das Eisen als Spezifikum gegen Chlorose empfahl.

War so der Gebrauch des Eisens als Heilmittel ursprünglich ein rein empirischer, so gewann er eine wissenschaftliche Grundlage durch die Entdeckung Lemerys (1645—1714), daß das Blut konstant Eisen enthalte, und besonders durch die späteren Beobachtungen, daß das Eisen ein charakteristischer Bestandteil des Hämoglobins sei.

So ist es nicht zu verwundern, daß auch in der Balneologie — zunächst ebenfalls rein empirisch — Eisen-

wässer in der Behandlung von Anämieen und Schwächezuständen schon seit Jahrhunderten Anwendung fanden und gute Erfolge erzielt wurden.

Bis Ende der siebziger Jahre des 19. Jahrhunderts bestanden kaum Zweifel über die Resorbierbarkeit medikamentös gereichten Eisens. Zwar hatte schon Kletzinski[1]) 1854 beobachtet, daß nach Einfuhr anorganischer Eisenpräparate in den Magen das ganze Eisen in den Ausscheidungen wieder erschien und daraus geschlossen, daß es nicht resorbiert wurde. Diese Arbeit fand jedoch wenig Beachtung. Stand ihr doch die jahrhundertelange Erfahrung der Aerzte von dem Nutzen, und, wie man glaubte, auch der Resorbierbarkeit des Eisens gegenüber. Ueber den feineren Mechanismus der Resorption sowie über die Art und Weise, wie das Eisen auf die Blutbildung wirkt, war man sich freilich nicht klar.

Es ist deshalb verständlich, daß man sich hierüber auch durch experimentelle Untersuchungen Aufklärung zu schaffen wünschte. Wie so häufig zeigte sich aber bald auch hier, daß im Beginn experimenteller Tätigkeit die erhaltenen Resultate zur Erklärung der Wirkung nicht ausreichten. Theoretiker leugneten deshalb die Wirkung des Eisens überhaupt: man fand ja das ver-

fütterte Eisen größtenteils im Kot wieder und der Harn wurde nur minimal oder gar nicht eisenreicher.

Diese Anschauung stützte sich vor allem auf die experimentellen Arbeiten Hamburgers[2]).

Hamburger fütterte einen Hund teils mit Fleisch allein, teils mit Fleisch und Eisensulfat. Vor der Fütterung mit diesem betrug die tägliche Aufnahme von Fe 0,015 gr., Ausgaben im Harn 0,0035 gr., im Kot 0,0114 gr., im Kot also dreimal soviel Fe als im Harn. Bei Zugabe von Eisensulfat war die tägliche Eisenaufnahme 0,064 gr., sowie während einer viertägigen Nachperiode mit Fleisch allein wiederum 0,015 gr. Für die ganze Reihe von 13 Tagen wurden durchschnittlich 0,0045 gr. Fe im Harn und 0,0422 gr. Fe im Kot ausgeschieden. Die Fe-Abgabe im Harn war also nur um 0,001 gestiegen.

Auch Müller[3]) konnte bei Aufnahme von Eisensalzen keine Vermehrung des Eisens im Harn nachweisen.

Walter[4]) hat bei 6 normalen Personen den Eisengehalt der Nahrung, des Harns und des Kotes vor und nach Eingeben von verschiedenen Eisensalzen bestimmt und keine Vermehrung des Eisengehaltes im Harn gefunden.

Aus diesen und ähnlichen Versuchen folgerte man, daß anorganische Eisenverbindungen nur in ganz ge-

ringen Mengen resorbiert würden, die für eine therapeutische Wirkung nicht in Frage kämen, eine Ansicht, die von den bedeutendsten Pharmakologen der damaligen Zeit vertreten wurde (Kobert, Bunge, Schmiedeberg).

Kobert[5]) kam 1883 infolge seiner Untersuchung über das Mangan zu dem Schluß, daß die Resorption dieses Metalls von der Magendarmwand nicht stattfindet und folgerte daraus, daß es wahrscheinlich sei, daß das dem Mangan so nahe verwandte Eisen sich ebenso verhalte.

Hier bestand ein offenbarer Widerspruch. Auf der einen Seite stand die Resorbierbarkeit des Nahrungseisens fest, auf der andern Seite wurde geleugnet, daß anorganische Eisenverbindungen zur Resorption gelangten. Diesen Widerspruch suchten die Arbeiten von Bunge[6]) und Schmiedeberg[7]) aufzuklären.

Nach ihrer Ansicht findet sich das Eisen in unsern Nahrungsmitteln in Form von komplizierten organischen Verbindungen (Nucleoalbumine und Eisenproteide). Nur in dieser Form wird das Eisen resorbiert (Bunges Hämatogen und Schmiedebergs Ferratin). Den anorganischen Eisensalzen wird dagegen jede Fähigkeit der Resorption abgesprochen. Den zweifellos günstigen Erfolg der Eisenmedikation bei Anämieen und Chlorose suchte Bunge dadurch zu erklären, daß bei der Chlorose

infolge verminderter Salzsäureabsonderung im Magen die Fäulnisprozesse im Darm sich vermehrten; dadurch entstünde viel Schwefelwasserstoff, der das Eisen aus seinen organischen Verbindungen herauslöse und sich mit ihnen zu unlöslichem Schwefeleisen verbinde. Wenn man nun Eisen medikamentös darreiche, so trete der Schwefelwasserstoff mit ihm in Austausch und verschone das Eisen der Nahrungsmittel. Dieser Erklärungsversuch Bunges hat sich später nicht als stichhaltig erwiesen, da bei Chlorose die freie Salzsäure im Magen oft gar nicht vermindert und selbst Schwefeleisen eine Heilwirkung zu entfalten imstande ist.

Bunges Arbeit veranlaßte eine große Zahl von Untersuchungen.

Methodisch sind hier zwei große Gruppen experimenteller Arbeiten zu unterscheiden. Auf der einen Seite war festzustellen, ob medikamentös gereichtes Eisen überhaupt resorbiert und assimiliert wird ohne Rücksicht auf die Hämoglobinbildung, und ob dabei ein Unterschied zwischen organischen und anorganischen Eisenverbindungen bestand, auf der andern Seite war das Verhalten der Blutregeneration resp. Hämoglobinbildung nach Fe-Zufuhr zu erforschen.

Für unsere Versuche kommen nur die Arbeiten der ersten Gruppe in Frage.

Hier sind zunächst die Arbeiten zu nennen, in denen man den Eisengehalt des ganzen Körpers oder einzelner Organe vor und nach Eisengaben bestimmte.

Kunkel[8]) stellte seine Versuche an weißen Mäusen von gleichem Wurf an. Die eine Gruppe wurde nur mit gemahlenem Brot, die andere Gruppe mit derselben Nahrung, der einige Tropfen Liq. ferri oxychlorati zugesetzt waren, gefüttert. Am Ende der Versuchszeit wurden die Tiere durch Verbluten getötet, der Magendarmkanal entfernt und der Rest verascht. In einem dieser Versuche fand Kunkel bei der Eisenmaus 0,057 gr. Fe_2O_3 auf 100 gr. Körpersubstanz, bei der Kontrollmaus 0,0189 gr. Fe_2O_3. Die Lebern der Eisenmäuse färbten sich beim Einlegen in Schwefelammonium intensiv schwarz, während eine normale Leber ihre Farbe beträchtlich weniger veränderte. Ein anderer Versuch mit zwei jungen Hunden, von denen der eine mit Fleisch und Eisen, der andere nur mit Fleisch gefüttert wurde, ergab, daß bei dem Eisenhund der Fe-Gehalt des Blutes und besonders der Leber wesentlich erhöht war gegenüber dem Kontrolltier.

Die gleiche Beobachtung machte Hall[9]) ebenfalls an weißen Mäusen bei Fütterung mit Carniferrin. Er fand ohne Carniferrin 0,420 gr. Fe, nach 4-tägiger

Fütterung mit Carniferrin 0,830 gr. Fe pro kg Körpergewicht.

Wolteringg[10]) untersuchte Mäuse und Kaninchen, denen mit der Nahrung gleichzeitig Ferrosulfat gegeben war. Der Eisengehalt der Leber war bei den Eisen-Tieren wesentlich höher als bei den Kontrolltieren. Woltering glaubte schließen zu können, daß die Menge von organisch gebundenem Eisen in der Leber nach Zusatz von Eisensalzen zur Nahrung größer wird. Er fand das Eisen in der Leber als Nucleoproteid.

Auch Oerum[11]) fand nach Verfütterung von Ferratin, Hämatin und anorganischen Salzen mehr Eisen in der Leber als bei den Kontrolltieren. Die Hämoglobinmenge wurde am raschesten beim Gebrauch organischer Eisenverbindungen in einem eisenarmen Organismus restituiert. Von den geprüften Präparaten hat sich Woltering das Hämatin-Albumin am besten bewährt.

Salkowski[12]) fütterte Kaninchen 10 Tage lang mit paranucleinsaurem Eisen. Darnach war der Eisengehalt der Leber wesentlich gesteigert, im Maximum etwa auf das Dreifache und erheblich mehr als durch die anderen angewandten Eisenverbindungen (besonders Ferratin).

Auch Scaffidi[13]) fand das Nucleoproteid aus Kaninchenleber reicher an Eisen, wenn man den Fe-

Gehalt der Leber durch Verfütterung von paranucleinsaurem Eisen künstlich erhöht hatte.

Fast gleichzeitig mit Kunkel, aber unabhängig von diesem, stellte Gottlieb[14]) fest, daß auch nach subcutaner Einführung von Eisen der Fe-Gehalt der Organe steigt.

Ein Hund erhielt 8 Tage lang eine eisenarme Nahrung, die nur 1,5 bis 2,0 mgr. Fe pro Tag enthielt. Darnach wurden 100 mgr. Eisen innerhalb 9 Tagen subcutan injiziert. Zur Injektion wurde ein organisches Doppelsalz in schwach alkalischer Lösung und zwar das weinsaure Eisenoxydnatron angewandt. Innerhalb 28 Tage nach der ersten Eiseninjektion wurden von den 100 mgr. injizierten Eisens im Kot 96,9 mgr. wiedererhalten. Da das Eisen aus dem Unterhautzellgewebe prompt resorbiert wurde und Vergiftungserscheinungen fehlten, so mußte das Eisen irgendwo im Körper deponiert und allmählich in den Darm ausgeschieden worden sein. Als Ort der Eisenausnützung fand Gottlieb die Leber, in der er nach intravenöser Injektion von 100 mgr. Eisen in einem Versuch innerhalb 2 Tagen 230,4 mgr. Fe fand. Hier war der Injektion eine 16-tägige Hungerperiode vorangegangen. In einem andern Versuch mit 8-tägiger vorheriger Hungerperiode enthielt die Leber 94 mgr. Fe. Beim ersten Versuch

waren im ganzen Darm 95,3 mgr., beim 2. 68,1 mgr. Fe nachweisbar. Der hohe Eisengehalt der Leber im ersten Versuch muß in erster Linie auf das aus der Injektion abgelagerte Eisen bezogen werden. Das injizierte Eisen gelangt zunächst mit dem Blut in die Leber, wird dort deponiert und dann allmählich wieder ans Blut abgegeben. Offenbar besitzen die Epithelien des Darmkanals die Fähigkeit, diese nach und nach in den Kreislauf eintretenden Eisenmengen in sich aufzunehmen und in den Darminhalt auszuscheiden.

Nach diesen Untersuchungen kann kein Zweifel darüber bestehen, daß nach Einverleibung sowohl von organischen als auch von anorganischen Eisenverbindungen eine Vermehrung des Organ-Eisens stattfindet.

Während diese Arbeiten aus quantitativen Bestimmungen des Eisengehaltes der Organe eine Resorbierbarkeit des Eisens folgern, so sucht eine andere Gruppe von Versuchen durch die mikrochemische Methode die Resorptionsfähigkeit des Eisens zu beweisen. Diese Methode gibt uns zugleich wertvolle Aufschlüsse über den Weg, den das Eisen bei seiner Resorption nimmt.

Hochhaus und Quincke[15]) benutzten die Schwefelammonium-Reaktion zum mikrochemischen Nachweis des Eisens. Sie fütterten Mäuse mit geriebenem Schweizerkäse und verschiedenen organischen

und anorganischen Eisenpräparaten. Die Versuche fielen bei den verschiedenen Präparaten gleichartig aus und zeigten nur quantitative Unterschiede. Als konstanten Befund konnten sie in der Schleimhaut des Duodenums innerhalb der Epithelien eine Ansammlung von sich schwarzfärbenden Körnchen finden. Nach Aussetzen der Eisennahrung war diese Erscheinung geringer, bis sie schließlich ganz verschwand. Ausnahmsweise war das Zellprotoplasma diffus grünlich verfärbt. Wo die Epithelien sich färbten, zeigte auch das Zottenstroma diffuse Grünfärbung. Die Grünfärbung betraf manchmal die ganze Zelle und war sehr ausgesprochen in der Submucosa. Der obere Dickdarm gab am konstantesten Eisenreaktion. Im Dünndarm, vom Duodenum abgesehen, fanden die Autoren meist keine Reaktion, im Magen sahen sie nur in der Submucosa kleinere Herde eisenhaltiger Zellen.

Hochhaus und Quincke schlossen aus ihren Versuchen, daß das medikamentös eingeführte Eisen und wahrscheinlich auch das Nahrungseisen ausschließlich im Duodenum resorbiert und durch die Schleimhaut des Dickdarms wieder ausgeschieden wird.

Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Hall[16]) und Gaule[17]). Sie nehmen an, daß das Eisen im Duodenum

zur Aufnahme gelangt, daß dagegen im Magen keine Resorption stattfindet.

Mac Callum[18]), Cloetta[19]) und Nathan[20]) halten eine Resorption auch in den distal vom Duodenum gelegenen Dünndarmabschnitten für wahrscheinlich. Nach Tartakowsky[21]) wird das Eisen auch vom Dickdarm aus resorbiert.

Abderhalden[22]) wies in einer wichtigen Arbeit nach, daß auch das Nahrungseisen wenigstens zum Teil in derselben Weise resorbiert wird, wie das in anorganischer Bindung zugeführte. Offenbar erfahren die Eisenverbindungen der Nahrung durch die Epithelien des Duodenums eine intrazelluläre Veränderung, denn Abderhalden konnte zeigen, daß nach Zufuhr von Eisen mit der Normalnahrung, in der das Eisen mit Schwefelammonium nicht nachweisbar ist, der Duodenalinhalt noch keine, wohl aber die Epithelien der Darmwand positive Schwefelammoniumreaktion zeigten.

Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen lassen sich wie folgt zusammenfassen: Eisen gelangt in jeder Form zur Resorption. Als Ort der Resorption ist vornehmlich das Duodenum, in geringerem Umfange auch der übrige Dünndarm anzusehen. Vom Darm gelangt das Eisen auf dem Blutwege zur Leber, wird dort zum größten Teil deponiert und nach Bedarf an den Organismus

abgegeben. Je nach dem Eisenbestand des Körpers wird es durch die Epithelien des Dickdarms, wahrscheinlich auch des unteren Ileums in den Kot wieder ausgeschieden.

I. Resorptionsversuche am Duodenalfistelhund.

Während in den bisher angeführten Arbeiten einerseits die Ausscheidung des Eisens durch Kotuntersuchungen zahlenmäßig festgestellt, andererseits aus dem vermehrten Fe-Gehalt der Organe nach Eisendarreichung auf stattgehabte Resorption geschlossen wurde, fehlte es bisher an quantitativen Untersuchungen über die Frage, wieviel von dem verfütterten Eisen vom Duodenum resp. Dünndarm tatsächlich resorbiert wurde.

Rabe[23]) hat im Jahre 1912 in einer aus dem Pharmakologischen Institut zu Rostock veröffentlichten Arbeit diese Frage studiert. Er benutzte dazu Hunde, denen er in verschiedener Höhe des Dünndarms Fisteln nach der Methode Pawlows angelegt hatte. Die Hunde erhielten täglich 55 gr. geschabtes Pferdefleisch + 5 gr. Eisenzucker (ferr. oxyd. saccharat.). Dabei ergab sich,

daß bis zum unteren Ileum 87,5 % und im Duodenum 59,5 % resorbiert wurden.

Honigmann[24]) hatte schon vorher bei einer 20-jährigen Patientin, der der gesamte Dickdarm operativ entfernt war und die einen Anus praeternaturalis am unteren Ileum erhalten hatte, gefunden, daß von dem per so eingegebenen Eisen bis zum unteren Ileum 81 % Fe resorbiert waren. Jedoch ist dieser Versuch nicht beweisend, da in den nicht resorbierten 19 % Fe wahrscheinlich zum Teil auch bereits wieder ausgeschiedenes Eisen sich befand.

Bei der großen Bedeutung, die die Stahlquellen in der Behandlung der Anaemieen gewonnen haben, schien es wünschenswert, über die Frage ihrer Resorbierbarkeit Versuche anzustellen.

Ich verwandte zu diesem Zwecke die Moritzquelle von Bad Elster, die zu den stärksten Eisensäuerlingen Deutschlands gehört. Das Eisen ist in ihr als zweiwertiges Ferrohydrocarbonat von der Formel $Fe(HCO_3)_2$ enthalten und wird durch freie Kohlensäure, von der die Quelle 2,3889 gr. im Liter enthält, in Lösung gehalten. Die Moritzquelle enthält nach der Analyse der Königlichen Zentralstelle für öffentliche Gesundheitspflege in Dresden vom Jahre 1911 77,9 mgr. Ferrohydrocarbonat im Liter, das entspricht rund 26,0 mgr. Fe.

Zu dem Versuche benutzte ich einen Hund, dem eine permanente seitliche Duodenalfistel nach Pawlow ca. 25 cm distalwärts vom Magenpförtner angelegt worden war. Die aus der Fistel gewonnene Flüssigkeit habe ich nach der Neumannschen Säuregemisch-Methode[25]) verascht und das Eisen jodometrisch bestimmt. Die Neumannsche Veraschungs-Methode wurde deshalb gewählt, weil sie dann besonders zweckmäßig ist, wenn es sich um den Nachweis kleiner Aschenbestandteile handelt. Für jede einzelne Veraschung waren im ganzen etwa 10 ccm conc. H_2SO_4 und 20 ccm HNO_3 erforderlich, bis die braunen Nitrosodämpfe verschwunden waren und die Flüssigkeit eine hellgelbe Färbung angenommen hatte. Nach dem Erkalten wurde mit der drei- bis vierfachen Wassermenge verdünnt, noch ca. 10 Minuten gekocht, bis keine braunen Dämpfe mehr entwichen, und die stark saure Flüssigkeit mit Ammoniak abgestumpft. Dann wurde das Ganze auf 300 ccm Wasser aufgefüllt, eine Messerspitze Jodkali und etwas Stärkelösung hinzugesetzt und nach 2-stündigem Stehen im Dunkeln das ausgeschiedene Jod mit 1/100 nl-Thiosulfat titriert. Die Thiosulfatlösung war so eingestellt, daß 1/100 nl 0,56 mgr. Fe entsprach. Um möglichst genaue Resultate zu erhalten, habe ich die Gesamtmenge in 3 Kölbchen mit je 100 ccm Inhalt verteilt.

Ich lasse hier die Protokolle folgen:

I. 22. II. 13.

Früh 10 Uhr wurden dem Duodenalfistelhund nüchtern 200 ccm Moritzquelle (= 5,2 mgr. Fe) durch den Magenschlauch eingegossen. Innerhalb der nächsten Viertelstunde wurden aus der Fistel 175 ccm gallig gefärbte Flüssigkeit aufgefangen. Die quantitative Eisenbestimmung ergab 0,672 mgr. Fe, d. h. es waren 88 % resorbiert.

Am gleichen Tage früh 10¾ Uhr wurden nochmals 200 ccm Moritzquelle eingeführt. Gewonnen wurden 170 ccm aus der Fistel. Die Eisenbestimmung ergab 4,48 mgr. Fe, d. h. es waren 13,9 % resorbiert.

Zeitdifferenz zwischen 1. und 2. Versuch ½ Stunde.

II. 24. II. 13.

Früh 10 Uhr 200 ccm Moritzquelle eingeführt. Gewonnen 180 ccm. Darin Eisen 0,751 mgr. = 85,6 % absorbiert.

Am gleichen Tage 4 Uhr nachmittags 200 ccm Moritzquelle eingeführt. Gewonnen 170 ccm., darin Eisen 4,424 mgr. = 14,9 % resorbiert.

Zeitdifferenz zwischen 1. und 2. Versuch 6 Stunden.

III. 26. II. 13.

Früh 10 Uhr 200 ccm Moritzquelle eingegossen; davon zurückerhalten 180 ccm. Eisenbestimmung ergab 0,702 mgr. Fe = 86,5 % resorbiert.

Am gleichen Tage 6 Uhr nachmittags 200 ccm Moritzquelle eingeführt. Gewonnen 175 ccm. Darin Eisen 3,976 mgr. Fe = 23,6 % resorbiert.

Zeitdifferenz: 8 Stunden.

IV. 28. II. 13.

8 Uhr vormittags die gleiche Menge Moritzquelle eingeführt. Gewonnen 160 ccm. Darin Eisen 0,694 mgr. = 86,7 % resorbiert.

Am gleichen Tage 8 Uhr abends 200 ccm Moritzquelle eingeführt. Gewonnen 170 ccm. Eisenbestimmung ergab 2,016 mgr. Fe = 61,3 % resorbiert.

Zeitdifferenz zwischen 1. und 2. Versuch: 12 Stunden.

Eine spätere Wiederholung der Versuche ergab im wesentlichen übereinstimmende Resultate.

Bei der Eisenbestimmung der aus der Fistel gewonnenen Flüssigkeit ist der Fe-Gehalt der Galle nicht mit berücksichtigt. Nach Kunkel[26]) beträgt der Eisengehalt der Galle beim Hund nur 0,006 mgr. Fe in 100 gr. Galle. In unserm Falle würden also so geringe Werte herauskommen, daß man sie füglich unberücksichtigt lassen kann.

Zusammenfassung: In den mitgeteilten Versuchen wurden von der per os eingeführten Moritzquelle im Duodenum durchschnittlich 86,7 % resorbiert. Die Resorption ging sehr rasch vor sich. Denn bereits nach einer Viertelstunde entleerte sich keine Flüssigkeit mehr aus der Fistel. Diese Versuche deuten vielleicht auch darauf hin, daß eine Fe-Resorption schon im Magen stattfindet. Denn es ist schwerlich anzunehmen, daß in dem kurzen Dünndarmstück allein das gesamte eingegebene Eisen aufgesaugt wurde. Ein endgültiger Beweis für die Magenresorption des Eisens steht aber noch aus.

Rabe hatte bei seinem Duodenalfistelhund nur 59,5 % als resorbiert gefunden. Der Unterschied ist immerhin bedeutend. Offenbar findet sich das Eisen in den Stahlwässern in einer Form vor, die es für die Resorption besonders geeignet macht. Aus den Untersuchungen Abderhaldens[22]) wissen wir, daß das Nahrungseisen durch die Epithelien des Dünndarms intrazelluläre Veränderungen erfährt, die es für die Resorption erst fähig machen. In dem Falle Rabes handelt es sich um ein Präparat, bei dem das Eisen sich in lockerer organischer Verbindung vorfindet. Da die Epithelien das Eisen in dieser Form nicht resorbieren, es vielmehr erst chemisch verändern, so wird von ihnen eine Mehrleistung gefordert. In den Stahlwässern wird

dagegen das Eisen den Epithelien des Darms in einer Form angeboten, die eine Resorption ohne weitere chemische Umsetzungen ermöglicht. Dazu kommt, daß in unsern Versuchen das anorganische Eisensalz in kohlensaurem Wasser gelöst gegeben wurde und die Kohlensäure einen nutritiven Reiz auf die Darmzellen auszuüben imstande ist.

Als weiteres Ergebnis der Versuche ist festzustellen, daß das Resorptionsvermögen des Duodenums für Eisen sehr rasch erlahmt, wenn das Eisen in mehr oder weniger großen Abständen gegeben wurde. So betrug die Menge des resorbierten Eisens nur 13,9 % bei einem Zeitabstand von ½ Stunde, 14,9 % bei 6 Stunden, 23,6 % bei 8 Stunden und sogar bei 12 Stunden Zeitabstand zwischen den einzelnen Versuchen werden nur 61,3 % resorbiert. Am übernächsten Tage nach dem jeweiligen Versuche war das Resorptionsvermögen des Duodenums wieder völlig hergestellt. Die Zellen des Duodenums sind also nur imstande, das ihnen angebotene Eisen bis zu einer bestimmten Menge aufzunehmen. Darüber hinaus verweigern sie es. Das Eisen bleibt in den Dünndarmzellen längere Zeit, jedenfalls mehrere Stunden, liegen und der Abtransport erfolgt offenbar sehr langsam. Sogar nach 12 Stunden waren von dem eingegebenen Eisen nur 61,3 % resorbiert gegenüber 88 % beim Anfangsversuche.

Für die Praxis der balneologischen Eisentherapie wird sich aus diesen Versuchen die Forderung ergeben, das Eisenwasser nur in größeren Zeitabständen trinken zu lassen, da wir andernfalls die Arbeit der Verdauungsorgane unnötig in Anspruch nehmen. In den Stahlbädern, wie z. B. Bad Elster, wird die Technik des Brunnentrinkens seit altersher gewöhnlich so gehandhabt, daß man vor- und nachmittags je einen Becher von 200 bis 250 ccm trinken läßt und zwar so, daß etwa ein Zeitabstand von 8 Stunden sich ergibt. Auf diese Weise werden Magendarmstörungen so gut wie ganz vermieden.

II. Versuche über die Anreicherung des Körpers mit Eisen.

Es fehlte bisher an großen Versuchsreihen, bei denen verschiedene Eisenpräparate in verschiedener Dosierung unter sonst gleichen Umständen zur Anwendung kamen. Die bisher unternommenen Versuche bezogen sich stets auf ein bestimmtes Eisenpräparat, bei dem geprüft wurde, ob eine Vermehrung des Eisengehaltes der Organe stattfindet. Es war deshalb wichtig, in Serienversuchen festzustellen, ob es möglich ist, den Fe-Gehalt des Körpers

beliebig zu steigern und ob dabei ein Unterschied in der Menge und Art des dargereichten Eisens besteht. Von einer Bestimmung des Eisengehaltes der einzelnen Organe wurde abgesehen, da es hier nur darauf ankam, festzustellen, ob überhaupt eine Anreicherung des Fe-Gehaltes des Gesamtorganismus stattfindet.

Die Versuchsanordnungen waren folgende:

90 weiße Mäuse waren in 8 getrennten Käfigen so untergebracht, daß im ersten Käfig 20, in den übrigen je 10 Stück sich befanden. Die Normalnahrung war für alle Mäuse die gleiche, nämlich Weizenmehl mit etwas Wasser zu einem feuchten Kuchen geknetet. Die Menge wurde so bemessen, daß die Mäuse gerade den ganzen Mehlkuchen fressen konnten.

Die Mäuse der ersten Gruppe erhielten lediglich diese Nahrung, die als eisenarm anzusehen ist, denn 100 gr. Weizenmehl enthalten nur 5,5 mgr. Fe. Gruppe 2 erhielt zum Mehlkuchen täglich 0,1 gr. ferrum reductum zugesetzt, das einen Fe-Gehalt von 90 % hat. Bei Gruppe III wurden täglich 0,3 ferrum reductum zugegeben. Bei Gruppe IV verwandte ich ferrum sulfuricum 0,1. Da das Eisenvitriol zu den am stärksten lokal wirkenden Eisensalzen gehört, habe ich unter Nachahmung der Blaudchen Pillen Natrium bicarbonicum zugesetzt, wodurch das Eisensulfat in Eisencarbonat über-

geführt wird. Gruppe V erhielt 0,3 ferrum sulfuricum mit Zusatz von Natrium bicarbonicum. Gruppe VI zur Kontrolle lediglich 0,1 Natrium bicarbonicum. Gruppe VII täglich 0,1 gr. Ferratin, das 6 % Fe enthält. Gruppe VIII täglich 0,3 gr. Ferratin.

Die Fütterung wurde im ganzen 3 Wochen fortgesetzt. Danach wurden die Tiere der einzelnen Gruppen mit Aether getötet und der Magendarmkanal sorgfältig entfernt. Der Rest wurde nach Zerstückeln gruppenweise verascht. Die Veraschung hat im ganzen drei Wochen in Anspruch genommen bei einer täglichen Arbeitszeit von 4 Stunden. Hierzu waren große Mengen von konzentrierter Schwefel- und Salpetersäure nötig, im ganzen mehrere Liter, bis die braunen Nitrosodämpfe völlig verschwunden waren und die Flüssigkeit eine hellgelbe Farbe angenommen hatte. Nach Neutralisieren mit Ammoniak wurde auf 600 ccm aufgefüllt, und das Eisen jodometrisch bestimmt. Von der Fällung des Eisens durch Zinkreagens (Zinksulfat + Natriumphosphat) konnte abgesehen werden, weil in diesen Versuchen von vornherein größere Eisenmengen zu erwarten waren.

Versuchsprotokolle:

Gruppe I: Kontrolltiere ohne Eisenzugabe. 6 Mäuse waren gestorben, blieben 14. Gesamtgewicht nach Ent-

fernung des Magendarmkanals 218,5 gr. Gefunden wurden 23,52 mgr. Fe oder 10,76 mgr. auf 100 gr. Körpergewicht berechnet.

Gruppe II: 10 Mäuse, die täglich 0,1 gr. ferrum reductum erhielten. 2 Tiere starben, blieben 8. Gesamtgewicht wie bei Gruppe I. 124 gr. Titration ergab 43,12 mgr. Fe oder 34,8 auf 100 gr. Körpergewicht.

Gruppe III: 10 Mäuse, die täglich 0,3 gr. ferrum reductum erhielten. 2 Tiere starben, Gesamtgewicht 117 gr. Eisen gefunden 60,48 mgr. oder 51,7 auf 100 gr. Körpergewicht.

Gruppe IV: 10 Mäuse, die täglich 0,1 ferrum sulfuricum mit Zusatz von Natrium bicarbonicum erhielten. 2 Tiere starben. Gesamtgewicht 105 gr. Eisen gefunden 33,04 mgr. oder 31,46 mgr. auf 100 gr. Körpergewicht.

Gruppe V: 10 Mäuse mit täglich 0,3 ferrum sulfuricum + Natrium bicarbonicum. 2 Tiere starben. Gesamtgewicht 101 gr. Eisen gefunden 49,20 mgr. oder 48,79 mgr. auf 100 gr. Körpergewicht.

Gruppe VI: 10 Mäuse, die täglich nur 0,1 gr. Natrium bicarbonicum erhielten. 1 Tier starb. Gesamtgewicht 106,5 gr. Eisen gefunden 7,84 mgr. oder 7,36 mgr. auf 100 gr. Körpergewicht.

Gruppe VII: 10 Mäuse mit täglich 0,1 Ferratin. 1 Tier starb. Gesamtgewicht 118 gr. Eisen gefunden 19,44 mgr. oder 15,95 mgr. auf 100 gr. Körpergewicht.

Gruppe VIII: 10 Mäuse mit täglich 0,3 Ferratin. 2 Tiere starben. Gesamtgewicht 120 gr. Eisen gefunden 39,52 oder 32,94 auf 100 gr. Körpergewicht.

Das Versuchsergebnis ist folgendes:

Es gelang durch fortgesetzt dargereichte Eisengaben den Eisenbestand des Organismus anzureichern, ihn um das 5- bis 7-fache zu steigern. Das Eisen war also tatsächlich zur Resorption gelangt. Der Eisenbestand des Körpers war um so höher, je größer die Menge des verfütterten Eisens war, am höchsten bei ferrum reductum, das am meisten, am niedrigsten beim Ferratin, das am wenigsten Fe enthält. Die anorganischen und organischen Eisenverbindungen wurden in gleich guter Weise ausgenutzt. Die Größe der Anreicherung hing wesentlich von dem Fe-Gehalt des Präparates ab. Offenbar ist aber der Anreicherung eine gewisse Grenze gesetzt. Das sehen wir beim Vergleich des Versuchs mit Ferratin und ferrum reductum, deren Eisengehalt ja ein wesentlich verschiedener ist. Man müßte entsprechend diesen bei dem Versuch mit Ferrum reductum höhere Werte finden. Der Körper ist aber offenbar nur imstande, eine gewisse

Menge Eisen in sich aufzustapeln, den Ueberschuß scheidet er in dem Darm wieder aus.

Ueber die biologische Bedeutung dieser Eisenanreicherung im Organismus wissen wir freilich noch wenig. Daß das Eisen zur Hämoglobinbildung in engster Beziehung steht, lehrt uns hundertfältige Erfahrung, ist auch durch experimentelle Arbeiten sichergestellt. Mit der Beeinflussung der blutbildenden Organe sind aber die Wirkungen des Eisens im Organismus sicherlich nicht erschöpft. Die Arbeiten von Röhmann und Spitzer[27]) und besonders die von Neuberg[28]) haben uns dargetan, daß das Eisen als Katalysator im chemischen Haushalt eine wichtige Rolle spielt.

Neuberg konnte in einer großen Reihe von Versuchen nachweisen, daß sowohl anorganische Eisensalze als auch organische Eisenverbindungen tierische und pflanzliche Zellen in hohem Grade photosensibel machen. Die chemischen Reaktionen, die dabei auftraten, waren sehr mannigfaltige. Das Eisen vermochte wechselseitige Oxydationen und Reduktionen, intermolekulare Sauerstoffverbindungen, Synthesen, hydrolytische und urikolytische Spaltungen und ähnliche Wirkungen hervorzubringen. Alle diese Vorgänge wurden am stärksten bei direktem Sonnenlicht, schwächer bei diffusem Tageslicht und gar nicht in der Dunkelheit beobachtet (Photokatalyse). Die

gleichen Wirkungen wurden bei den natürlichen Eisenquellen festgestellt, so von Neuberg[29]) bei den Pyrmonter Eisenwässern und vom Verfasser[30]) bei den Heilquellen von Bad Elster. Dabei ist durchaus nicht die Annahme erforderlich, daß sämtliche photokalytischen Effekte, deren die Eisenwässer fähig sind, im Organismus hervorgerufen werden müssen, um ihnen einen Anteil an der biologischen Eisenwirkung beizumessen.

Auf jeden Fall müssen wir auf Grund dieser Befunde eine weitgehende Beeinflussung des gesamten intermediären Stoffwechsels durch Eisen annehmen. Damit ist seine Verwendung für die Therapie auf eine breitere Basis gestellt, seine Anwendungsmöglichkeit auch bei anderen Erkrankungen gegeben.

Herrn Professor Bickel möchte ich für seine vielfache Unterstützung bei Anfertigung dieser Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

Literatur.

Von allgemeinen Lehr- und Handbüchern wurden folgende benutzt:

1. Meyer und Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie 1911.
2. Handbuch der Physiologie, hrsg. von Nagel, Band I, 1910.
3. Ergebnisse der Physiologie, Jahrgang 1906, darin die Uebersichtsarbeit von E. Meyer, Ueber Resorption und Ausscheidung des Eisens.
4. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893.
5. E. Poulsson, Lehrbuch der Pharmakologie 1909.
6. Eulenburg, Realencyklopädie der ges. Heilkunde, 4. Auflage, Kapitel: Eisen.
7. Noorden und Jagič, Die Bleichsucht, 2. Aufl. 1912, aus Nothnagels Handbuch.

Insbesondere wurden folgende Arbeiten berücksichtigt:

[1]) Kletzinski, Zeitschrift der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien. 10. Jahrgang 1854.
[2]) Hamburger,, Zeitschrift für physiologische Chemie 2, 202, 1878 und 4, 250, 1880.
[3]) Müller, Diss. Erlangen 1882; zit. nach E. Meyer.
[4]) Walter, Wratsch 1887; zit. nach E. Meyer.

[5]) Kobert, Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie 16, 361, 1882.

[6]) Bunge, Zeitschrift f. physiol. Chemie 9, 49, 1885.

[7]) Schmiedeberg, Grundriß der Arzneimittellehre 1883.

[8]) Kunkel, Archiv für die ges. Physiologie 50, 1, 1891.

[9]) Hall, Archiv f. Anat. und Physiol. 1894, 455.

[10]) Woltering, Zeitschrift f. physiol. Chemie 21, 186, 1895.

[11]) Oerum, Zeitschr. f. experim. Pathol. und Therapie 3, 145, 1906.

[12]) Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie 32, 245, 1901 und 59, 19, 1909.

[13]) Scaffidi, Zeitschr. f. physiol. Chemie 54, 448.

[14]) Gottlieb, Zeitschr. f. physiol. Chemie 15, 371, 1891.

[15]) Hochhaus und Quincke, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 37, 159, 1896.

[16]) Hall, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1896, 49.

[17]) Gaule, Zeitschr. f. Biol. 35, 377, 1897.

[18]) Mac Callum, Journ. of Physiol. 16, 268, 1894; zit. nach E. Meyer.

[19]) Cloetta, Arch. f. experim. Pathologie und Pharmakol. 37, 69, 1895 und 44, 363, 1900.

[20]) Nathan, Deutsche Med. Wochenschrift 1900, S 132.

[21]) Tartakowsky, Arch. f. d. ges. Physiol. 100, 586, 1900 und 101, 423, 1904.

[22]) Abderhalden, Zeitschr. f. Biol. 39, 113, 1900.

[23]) Rabe, Beiträge zur Frage der Resorption von Eisenpräparaten. Münchn. Med. Wochenschrift 1912, Nr. 51.

[24]) Honigmann, Virchows Archiv 152, 191, 1898 und Arch. f. Verdauungskrankheiten 2, 196, 1896.

[25]) Neumann, Zeitschr. f. Physiol. Chemie 37, 115. 1902.

[26]) Kunkel, Pflügers Archiv 14, 353.

[27]) Röhmann und Spitzer, Die Wirkung des Eisens als Katalysator. Berichte der Deutsch. Chem. Gesellschaft Bd. 28.

[28]) Neuberg, Chem. Umwandlung durch Strahlenarten, Biochem. Zeitschr. Bd. 13, 17, 27, 29, 39.

[29]) Neuberg, Zeitschrift für Balneologie. V. Jahrgang Nr. 19.

[30]) Leidner, ebenda. VII. Jahrgang Nr. 8.

Lebenslauf.

Ich wurde am 5. November 1883 als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Paul Leidner zu Windischleuba, S.-A., geboren, bin ev.-lutherisch, besuchte zunächst 2 Jahre die Volksschule meines Heimatortes und später die Vorschule in Altenburg S.-A. Ostern 1894 bezog ich das Friedrichsgymnasium daselbst, das ich 1903 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Die vorklinischen Semester studierte ich in Leipzig, die klinischen in Jena. Nachdem ich 2 Jahre in der Praxis tätig gewesen war, legte ich im Sommer 1910 in Jena die ärztliche Staatsprüfung ab. Hierauf war ich Medizinalpraktikant an der Lungenheilstätte Waldhof-Elgershausen und kam am 1. September 1911 an das Sanatorium von San.-Rat Dr. Köhler nach Bad Elster, wo ich noch jetzt tätig bin.

Justus Leidner.